Forster, K.
1904.

Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik zu Bern.
(Direktor: Prof. Dr. Jadassohn.)

Thesis Bern 1904

Beitrag zur Kenntnis

des

Xeroderma pigmentosum.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Bern

vorgelegt von

Karl Forster,
prakt. Arzt aus Bern.

Berlin 1904.
Druck von Leonhard Simion Nf.

13

21291

Von der medizinischen Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Herrn Professor Jadassohn.

Bern, 11. Mai 1904.

Prof. **Th. Langhans**,
Dekan.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Die von F. Hebra zuerst als eigenartig erkannte, von Kaposi unter der Bezeichnung Xeroderma pigmentosum beschriebene und seither mit einer gröfseren Zahl von neuen Namen versehene Krankheit ist so selten und in ihrer Ätiologie und Pathogenese so rätselhaft, dafs es noch immer berechtigt ist, jeden einzelnen Fall zu beschreiben; denn wohl bei jeder Beobachtung werden sich Punkte finden, welche als Material zur Entscheidung der strittigen Fragen Verwendung finden können. Diese Fragen beziehen sich nicht blofs auf die Endursachen, sondern auch auf das klinische Bild, auf die Bedingungen, unter denen das Xeroderm auftritt, auf die pathologische Anatomie. Ich hoffe, im Folgenden zeigen zu können, dafs auch der in der hiesigen dermatologischen Klinik im Jahre 1901 beobachtete Fall sich nach mehreren Richtungen verwerten läfst, namentlich wenn man das bei ihm festgestellte mit dem in der Literatur niedergelegten Material vergleicht.

Ich gebe zunächst die Krankengeschichte.

Anamnese vom 29. April 1901. Die Krankheit des jetzt fünfjährigen Knaben P. J. aus Brognard bei Montbéliard begann im Herbst 1897. Zunächst bemerkten die (gut beobachtenden) Eltern, dafs die Haut des Gesichts zu schuppen begann. Der Knabe litt gar nicht darunter, über Jucken klagte er nie. Trotz Salbenbehandlung ging die Affektion im Laufe des Winters nicht zurück, sondern sie nahm stetig zu, und im Frühjahr traten neben diesen Schuppen zahlreiche kleine, meist nur stecknadelkopfgrofse Papeln auf, die dem Kind ebenfalls anscheinend nicht lästig waren und die nach Verlauf von 2—4 Wochen von selbst abfielen. Neben diesen papulösen Efflorescenzen soll sich eine Verfärbung der Haut eingestellt haben: braune Flecken wechselten mit weifsen Stellen ab. Diese Pigmentflecken und die pigmentfreien Stellen traten angeblich meist neben den papulösen Efflorescenzen auf, seltener als Folge derselben. Der Zustand verschlimmerte sich mehr und mehr; es kamen immer zahlreichere Papeln hinzu, die hier und da eine Höhe von $^1/_2$ cm und mehr erreichten. Dieses Frühjahr kam das Kind in das Spital zu Montbéliard. Dort wurde ihm ein kleiner Tumor, der sich an der Nase entwickelt hatte, entfernt.

Während des Spitalaufenthalts entwickelte sich langsam ein Tumor am linken Auge und in der Wangengegend. Da die Affektion immer schlimmer wurde, trotzdem das Kind vor seinem Spitaleintritt zwei Jahre in ärztlicher Behandlung war, sandten es die Eltern in die hiesige Klinik.

Ungefähr gleichzeitig mit der Affektion des Gesichts begann auch die des Halses und der Hände, während der übrige Körper völlig verschont blieb. Ätiologisch ist den Eltern nichts bekannt. Es fiel ihnen aber immer auf, dafs der Zustand des Kindes durch die Einwirkung des Lichts (durch den Aufenthalt im Freien) ungünstig beeinflufst wurde. Das Allgemeinbefinden war nicht gestört. Appetit und Verdauung blieben gut. Der kleine Patient klagte nur über einige Schmerzen im Gesicht beim Waschen. Fieber bestand während der ganzen Zeit nie. Das Kind machte letztes Jahr Masern und Keuchhusten durch. Die Eltern des Knaben sind gesund, ebenso eine zwölfjährige Schwester, ein elfjähriger und ein zweijähriger Bruder. Ähnliche Affektionen sind in der Verwandtschaft nicht bekannt. Die Eltern des Kleinen sind Geschwisterkinder: der Vater des Mannes ist der Bruder der Mutter der Frau. Eine besondere Differenz in der Haarfarbe ist bei den Eltern des Kindes nicht vorhanden.

Status praesens: Für sein Alter kleiner Knabe. Der allgemeine Ernährungszustand ist ein sehr guter. Knochenbau kräftig, ebenso Muskulatur und Panniculus.

Erkrankt sind wesentlich das Gesicht, der Nacken, die seitlichen Halspartien, die Dorsalseite der Hände und der unteren Partien der Vorderarme. Am hochgradigsten ist die Affektion im Gesicht ausgeprägt, dessen Aussehen sehr stark entstellt ist. Die Augen sind gewöhnlich geschlossen. Aus dem Conjunktivalsack trieft reichlich eitrige Flüssigkeit. Die Corneae beider Augen sind intakt. Die Haut der Lider ist stark verdünnt und es besteht an den Oberlidern ein mäfsig starkes Entropium, an den Unterlidern ein starkes Ektropion. Die Cilien sind an beiden Oberlidern erhalten, an den Unterlidern fehlen sie fast vollständig. Das Ektropion wird veranlafst durch die narbige Schrumpfung der angrenzenden Haut, die weiter unten näher beschrieben werden wird.

An der Form der Nase ist auffällig, dafs das linke Nasenloch verzogen ist und zwar nach aufsen und oben, so dafs dadurch eine gewisse Ähnlichkeit mit einer lupösen Nase entsteht. Die Lippen sind stark geschwellt, die linke Hälfte der Oberlippe stärker als die rechte, wodurch eine starke Asymmetrie zustande kommt. Ebenso stark, wenn nicht noch stärker als die Veränderung der Augen, des Mundes und der Nase, trägt zur Entstellung des Gesichts die hochgradige Veränderung der Gesichtshaut bei. Dieselbe besteht:

1. in einer erheblichen Hyperpigmentation; sie wird bedingt durch linsenkorn- bis kleinerbsengrofse, dichtstehende Flecken von brauner Farbe ohne besonders scharfe Begrenzung;

2. in einer Auflagerung von Schuppen und Krusten; letztere finden sich indessen nur an den Wangen und in der Umgebung der Nasenöffnung. Sie fehlen vollständig, ebenso wie die Schuppen, an den Ohren und in der Nackengegend;

3. in einer diffusen, unregelmäfsigen, oberflächlichen Narbenbildung. Die Farbe an den narbigen Stellen ist hellgrauweifs und erscheint im Gegensatz zu den reichlichen braunen Flecken viel heller als die der übrigen gesunden Körperhaut. Mit dieser direkt verglichen ist aber der Helligkeitsunterschied nur ein geringer. Deutlich ist an einigen Stellen auch ein hellrosa Farbenton zu unterscheiden, teilweise mit kleinen ektasierten Gefäfschen;

4. in Bildung von Tumoren. Diese finden sich nur vereinzelt, einer lateral am äufseren Augenwinkel links, der zweite am rechten oberen Augenlid, ziemlich medianwärts, ferner zwei in der rechten Schläfengegend. Diese Tumoren sind erbsengrofs und ragen kugelig über die Oberfläche der Haut empor, sind scharf begrenzt und fühlen sich derb an. Die Farbe ist ein helles Rot. Die Oberfläche ist durch Auflagerung von ziemlich festen und dicken weifs- bis graugelben Krusten uneben. Nach Abhebung derselben kommt es zu einer nicht ganz unbeträchtlichen Blutung.

Ein fernerer Tumor findet sich auf der Innenseite der Oberlippe nahe dem linken Mundwinkel. Er ist erheblich gröfser als die übrigen Tumoren, mindestens haselnufsgrofs. Er wölbt die Mundschleimhaut kugelig vor und trägt auf der Kuppe ein ziemlich scharf geschnittenes, ovales, mäfsig stark belegtes Ulcus. Die Konsistenz dieses Tumors ist sehr hart. Ein weiterer Tumor findet sich noch am inneren Umfang des linken unteren Augenlides; derselbe ist zirka erbsengrofs, ebenfalls sehr hart und mit einer schmutzigbraunen Borke bedeckt.

Diese hochgradigen Veränderungen finden sich also speziell um Augen, Nase und Mund herum. Stirne, seitliche Wangenpartien, Ohren und Nacken zeigen wesentlich nur die Pigmentflecke und Narbenbildung. Hervorgehoben zu werden verdient noch die Lokalisation am Gesicht und am Nacken; der behaarte Kopf ist überall frei. Die Affektion ist ziemlich scharf gegen denselben begrenzt. Gegen die gesunde Rückenhaut ist die Grenzlinie ebenfalls deutlich

und scharf ausgeprägt und verläuft in einer zirkulären Linie in der Höhe des VII. Halswirbeldorns. Die Unterfläche des Kinns und die vorderen Halspartien sind von der Affektion verschont. Weit geringer ist die Erkrankung der Dorsalseite der Hände und des unteren Abschnitts der Vorderarme. Die Volarseiten sind völlig frei; die Veränderung setzt sich am Hals und an den Händen zusammen:

1. aus den braunen Flecken, welche die gleiche Gröfse und Anordnung wie im Gesicht zeigen;

2. aus der diffusen, oberflächlichen narbenähnlichen Veränderung. Diese ist aber sehr gering, da die Hautfurchen noch zu erkennen sind. Tumoren fehlen hier vollständig.

Eigentümlich ist die Beschaffenheit der Haut der Streckseiten und in geringerem Grade der Beugeseiten der Unterschenkel. Die Oberfläche ist durchaus glatt. Schuppen, Krusten und Tumoren fehlen vollständig. Die Veränderung ist nur eine solche der Farbe. Es ist ein engmaschiges Netzwerk vorhanden, dessen Balken hellgraubraune Streifen bilden, die weifse Stellen umfassen. Narbige Schrumpfung ist weder an den weifsen, noch an den braunen Stellen zu konstatieren.

Dieses Netzwerk ist ebenfalls auf der Streckseite beider Oberschenkel, jedoch in viel geringerer Ausbildung zu konstatieren. Kutis und Unterhautfettgewebe sind an Armen und Beinen kaum alteriert, ebenso in nicht erheblichem Mafse an Hals, Nacken und Stirn. Stärker ist dies am Gesicht der Fall, indem sich hier die Kutis viel härter anfühlt und nur schwer in Falten heben läfst. Drüsen sind vorhanden und zwar sind Cervikal- und Submaxillardrüsen bedeutend geschwellt. Inguinaldrüsen deutlich vergröfsert, Kubitaldrüsen nicht fühlbar. Innere Organe, Temperatur, Urin normal.

Die Blutuntersuchung ergab 70—75 % Hämoglobin. Zahl der weifsen Blutkörperchen: 10 800. (Leider fehlt in der Krankengeschichte die Zahl der roten Blutkörperchen.)

Multinukleäre Neutrophile . . .	67,0%
Eosinophile	7,1%
Lymphocyten	19,6%
Übergangsformen	6,3%

Okamura hat zum ersten Mal auf die Veränderungen des Blutes bei Xeroderma pigmentosum hingewiesen; ihm sind Untersuchungen von Riecke-Halle und Bayard gefolgt. Die Hauptbefunde waren bei Riecke und Okamura Verminderung des Hb und der Erythrocyten, Vermehrung der

Leukocyten, Poikilocytose. Bei Bayard fanden sich wenig Eosinophile und wenig Lymphocyten, viel basophile und Übergangsformen, ferner punktierte Erythrocyten.

In meinem Fall war der Hb-Gehalt (Gowers-Sahli) nicht wesentlich vermindert; denn nach N. Perlin (Jahrbuch für Kinderheilkunde, N. F. 58) ist der Durchschnitts-Hb-Gehalt im Alter von 5 Jahren 77,5%. Über die Zahl der Erythrocyten und ihr Verhältnis zu den Leukocyten kann ich leider nichts aussagen; doch ist die Zahl der letzteren jedenfalls nicht wesentlich vermehrt. Nach Perlin beträgt sie bei gesunden fünfjährigen Kindern im Durchschnitt 9813. Endlich weisen auch die Verhältnisse der verschiedenen Leukocytenformen nichts eigentlich Pathologisches auf; das geht aus einer Vergleichung mit Carstanjen's*) Normalzahlen für 4—5jährige Kinder hervor:

Polynukleäre Leukocyten . .	60,98%
Lymphocyten	25,08%
Übergangsformen	7,29%
Eosinophile	6,30%

Bei unserem Fall also waren, trotzdem doch auch schon ulcerierte Karzinome bestanden, die Blutverhältnisse in allem Wesentlichen normal. Weitere Untersuchungen werden lehren müssen, wie weit die Blutbefunde bei Xeroderma pigmentosum etwas Charakteristisches haben.**)

Aus der Krankengeschichte möchte ich dann nur noch Folgendes hervorheben: Der Tumor am Auge und zugleich der im Munde wurden in der Augenklinik exstirpiert und die Excisionswunde am Auge wurde durch eine plastische Operation geschlossen. Die Operationswunden heilten mit Narben, die sich noch längere Zeit recht derb anfühlten. Therapeutisch wurden Schälungen mit starken Resorcin-Pasten und -Salben versucht, welche zu einer sehr intensiven Abschälung führten. Die danach zurückbleibende Haut war sehr schön, zart und hell; doch traten sehr bald wieder die pathologischen Verfärbungen auf. Versuche mit Färbung durch Curcumatinktur konnten nicht lange genug durchgeführt werden.

Wir haben erst kürzlich gehört, dafs der Patient am 30. August 1903 gestorben ist. Bis im Dezember 1902 war

*) Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 52. Bd., 1900, S. 337.

**) Bei dem seither veröffentlichten Fall Adrian's (cf. Literaturverzeichnis) waren die Blutverhältnisse ebenfalls im Wesentlichen normal.

sein Zustand ein stationärer; dann aber wucherte ein neuer Tumor auf der Wange unter dem rechten Auge, der bald so grofs wurde, dafs man vom Auge nichts mehr sah. Das Neoplasma überwucherte in kurzer Frist die ganze Wange und exulcerierte allmählich, brach dann in die Mundhöhle durch. Der Knabe sei an „beengter Respiration“ gestorben.

Dafs es sich bei der vorstehenden Beobachtung um einen typischen Fall von Xeroderma pigmentosum handelt, bedarf einer weiteren Diskussion nicht. Das Krankheitsbild war so charakteristisch, dafs, wer einmal einen Fall oder auch nur ein gutes Bild dieser Krankheit gesehen hat, selbst von weitem die Diagnose stellen konnte. Das jugendliche Alter des Kranken, die Lokalisation am Gesicht, am Hals und den Handrücken, die bunte Mischung von Pigment-, weifsen atrophischen Flecken, von feinsten Ektasien, von Schuppen, Krusten, Narben und von ulcerierten Tumoren — auf deren Struktur ich weiter zurückkomme —, die diffuse Hautschrumpfung, En- und Ektropion, die Lichtscheu, der Conjunktivalkatarrh — all das beweist, dafs bei diesem Knaben schon der ganze Symptomenkomplex ausgebildet war — trotz des jugendlichen Alters. Aber in dieser Beziehung stellt unser Fall keineswegs ein Unicum dar; im Gegenteil, in vielen in der Literatur niedergelegten Beobachtungen war der Verlauf ein ähnlich rapider.

Es verdient aber hervorgehoben zu werden, dafs der Knabe zwar nicht grofs, aber körperlich und geistig normal entwickelt war. Eine Schädigung des Allgemeinbefindens war auch durch die ulcerierten Tumoren zur Zeit der klinischen Beobachtung noch nicht eingetreten, wie denn auch alle Metastasen fehlten.

Die Punkte, die ich einer etwas eingehenderen Besprechung unterziehen möchte, sind die folgenden:

I. Die Familienanamnese;

II. die persönliche Anamnese des kranken Knaben;

III. die Lokalisation der Tumoren, speziell des Tumors auf der Lippenschleimhaut;

IV. die pathologische Anatomie.

I. Was die Anamnese angeht, so sind hier zwei Punkte hervorzuheben:

1. Dafs von vier Kindern einer Familie, und zwar von drei Knaben und einem Mädchen, nur mein Patient die Krankheit hatte. Sehr häufig ist beobachtet worden, dafs

mehrere Kinder einer Familie an Xeroderma pigmentosum litten, und zwar sind es besonders häufig die Kinder gleichen Geschlechts, welche die Krankheit haben. Aber es ist doch auch keine übermäfsig seltene Tatsache, dafs selbst aus einer zahlreichen Familie nur ein Glied erkrankt. Irgend ein Schlufs läfst sich aus dieser Tatsache nicht ziehen; es gibt ja auch sonst Beispiele genug, dafs von ganz gesunden Eltern aus einer grofsen Kinderschar nur ein einziges eine doch unzweifelhaft auf eine kongenitale Anomalie zurückzuführende Erkrankung darbietet.

2. Viel wichtiger scheint mir aber ein zweiter Punkt; das ist die Tatsache, dafs die Eltern unseres Knaben Geschwisterkinder waren. Es ist schon verschiedentlich darauf hingewiesen worden, dafs nahe Verwandtschaft der Eltern der Xerodermkinder wiederholt zur Beobachtung gekommen ist. Bei der Wichtigkeit dieser Frage für unsere Vorstellungen über die Ätiologie des Xeroderma pigmentosum habe ich es für notwendig gehalten, das gesamte mir zur Verfügung stehende Material in Bezug auf die Verwandtschaftsverhältnisse einer genauen Durchsicht zu unterwerfen.

Ehe ich das Resultat dieser Prüfung wiedergebe, möchte ich erst kurz darlegen, was für eine Bedeutung die Feststellung der Hereditätsverhältnisse und der besonders häufigen Konsanguinität der Eltern für unsere Auffassung von Xeroderma pigmentosum haben kann.

Es ist eine allgemein anerkannte Tatsache, dafs das Xeroderma pigmentosum als solches eine von den Eltern auf die Kinder vererbte Krankheit nicht ist; denn die Eltern — selbst einer gröfseren Mehrzahl — xerodermkranker Kinder sind immer frei von der Krankheit gefunden worden. Und in den wenigen Fällen, von denen man weifs, dafs Xerodermpatienten Nachkommen gehabt haben, waren die letzteren frei von der Erkrankung (Dubois-Havenith, Heitzmann, Thibierge, Lassar).

Trotzdem aber ist man theoretisch gezwungen, einen hereditären Einflufs anzunehmen. Man hat dies auch meist mehr oder weniger bestimmt getan, hat aber als auffallend die Tatsache hingestellt, dafs die Eltern der xerodermkranken Individuen nichts von der Krankheit aufwiesen. Ja, Greeff geht sogar so weit, dafs er sagt: „Bei vielen ererbten oder angeborenen Erkrankungen, welche multipel in einer Familie vorkommen, finden sich gewisse Gesetze mit ziemlicher Regelmäfsigkeit; besonders häufig sind mehrere hintereinander

kommende Kinder oder alle befallen oder alle Knaben haben das Leiden, während die Mädchen verschont sind, oder umgekehrt. Das ist in meinem (Greeff's) Fall nicht zu konstatieren. . . . Diese Feststellungen, die auch sonst gemacht wurden, lassen sich wohl verwerten gegen die Annahme einer kongenitalen Anlage, wie auch geschehen." Lesser aber stellt es als unzweifelhaft hin, „dafs ganz ebenso wie bei der intrauterin sich entwickelnden Ichthyosis congenita die Ursache der Erkrankung der Kinder in uns unbekannten körperlichen Zuständen der Eltern gesucht werden mufs". (Lehrbuch, 11. Aufl., S. 292.)

Nach einer Durchsicht der Literatur scheint es mir notwendig, die meist nur sehr nebenbei besprochenen Hereditätsverhältnisse beim Xeroderma pigmentosum einmal von einem etwas allgemeineren Standpunkt aus zu erörtern und vor allem das gesamte tatsächliche Material mit möglichst grofser Genauigkeit zusammenzutragen.

Von den beiden Hypothesen, welche zur Erklärung des Xeroderma pigmentosum aufgestellt worden sind, ist die eine, fast allgemein akzeptierte die, dafs die Krankheit auf einer angeborenen eigenartigen Beschaffenheit der Haut beruht, welche, ähnlich wie viele andere in ihrer ersten und wesentlichen Ursache kongenitale Leiden sich zu verschiedenen Zeiten bemerklich machen kann. Von dieser eigenartigen Beschaffenheit behauptet eine Gruppe von Autoren, dafs sie als eine spezielle Empfindlichkeit gegenüber den chemisch wirksamen Strahlen des Lichts, die anderen, dafs sie als eine Senilitas praecox speziell der Haut aufzufassen sei.

Die Vertreter der zweiten Haupthypothese denken daran, dafs das Xeroderma pigmentosum eine parasitäre Krankheit sei (Funk und Greeff) und der letztere meint, allerdings mit gröfster Vorsicht, dafs es eventuell durch Mikroorganismen (Algen) bedingt sein könne, welche nur im Licht (daher die Beschränkung der Krankheit wesentlich auf die unbedeckten Körperteile) vegetieren können. Diese Annahme scheint mir gänzlich unhaltbar zu sein. Das so oft konstatierte Auftreten von Rötungen im Anschlufs an Lichteinwirkung bei Kindern in der ersten Lebenszeit spricht ebenso gegen diese Annahme wie das Auftreten von Pigmentierungen, weifsen atrophischen Stellen und Teleangiektasien — Erscheinungen, von deren Vorkommen wir bei parasitären Erkrankungen gar nichts wissen. Auch diejenigen, die von der parasitären Natur der malignen Tumoren überzeugt sind, sind absolut nicht genötigt,

an eine solche des Xeroderma pigmentosum zu glauben, denn die Neoplasmen könnten sehr wohl durch Infektion auf dem speziell disponierten („präsenilen“) Boden entstehen.

Wenn Kinder eine Anomalie kongenitaler Natur aufweisen, welche bei den Eltern nicht besteht, so kann dies darauf beruhen,

a) dafs in der Ascendenz von Vater und Mutter die gleiche Anomalie schon vorhanden war (Atavismus), oder

b) dafs durch die Kombination von Eigenschaften des väterlichen und mütterlichen Keims der Sprößling die eigenartige Beschaffenheit erhält. Diese Eigenschaften brauchen bei den Eltern nicht oder kaum manifest zu sein; denn bei ihnen können sie kompensiert sein durch Eigenschaften des Keimplasmas ihres Vaters oder ihrer Mutter. Bei der Vererbung einer bei den Vererbenden nicht nachweisbaren Eigentümlichkeit kann entweder eine Summierung zweier nach einer bestimmten Richtung fehlerhaften Keimanlagen vorliegen oder es kann eine bei dem einen Vererbenden vorhandene Keimeseigentümlichkeit manifest werden, weil in dem anderen Keimplasma eine Kompensation gerade in der betreffenden fehlerhaften Richtung nicht gegeben ist.

Auf diese Weise können also scheinbar ganz neue Eigenschaften in Individuen auftreten, welche nicht erblich belastet erscheinen, Eigenschaften, die aber doch nur auf neuen Kombinationen von ererbten Eigentümlichkeiten der elterlichen Keimplasmen beruhen. Ich komme auf die Frage, ob nicht in den Familien der Xerodermkranken auch manifeste Eigenschaften zu finden sein können, welche uns dem Verständnis näher bringen, noch weiter unten zu sprechen.

Auf diese Weise wird uns meines Erachtens alles verständlich, was die Autoren bei der fehlenden Erblichkeit des Xeroderma pigmentosum in Erstaunen gesetzt hat. Es kann auf diese Weise geschehen, dafs nur ein Kind aus einer Familie diejenige Mischung der Keimplasmen gerade erhält, welche zum Xeroderma pigmentosum disponiert; meist allerdings sind es, da, wo überhaupt mehrere Kinder vorhanden sind, mehrere Individuen, welche Xeroderma pigmentosum bekommen.

Die Erfahrung, dafs in vielen Fällen nur Kinder eines Geschlechts aus einer Familie befallen werden (Homosexualität), stimmt mit Erfahrungen bei anderen vererbten Krankheiten, z. B. Hämophilie, überein; ihre Erklärung rührt an die Frage nach der Entstehung der Geschlechter, auf die ich hier nicht

eingehen kann. Verständlich ist dann auch, dafs Individuen mit Xeroderma pigmentosum, welche heiraten, gesunde Kinder bekommen können, da eben durch die Verbindung mit einem anderen Keimplasma eine vollständige Kompensierung eintreten kann, und das um so eher, als zu einer Heirat doch wohl nur diejenigen Xerodermkranken kommen, welche einen verhältnismäfsig geringen Grad der Krankheit haben. Unberechtigt ist es, mit Greeff für eine hereditäre Krankheit zu verlangen, dafs es gerade mehrere hintereinander geborene Kinder sein müfsten, welche Xeroderma pigmentosum acquirieren; das ist wohl im ganzen richtig für die Übertragung einer Infektionskrankheit von Eltern auf Kinder (Syphilis) — für die Vererbung einer Anomalie ist es nicht notwendig und wäre auch kaum verständlich.

Man könnte, wie wir hier in Parenthese bemerken möchten, noch eine dritte Hypothese zur Erklärung des Xeroderma pigmentosum aufstellen. Wir wissen, dafs es zwei Krankheiten gibt, bei welchen eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen Licht auf Grund einer toxischen Einwirkung entsteht; das ist die Pellagra und die Buchweizenkrankheit der Schafe. Auf Grund dieser Tatsache könnte man daran denken, dafs die mit Xeroderma pigmentosum behafteten Individuen eine Stoffwechselanomalie geerbt haben, welche die Hautkrankheit bedingt (Autointoxikation!). Oder man könnte sogar daran denken, dafs die Kinder in utero durch eine Stoffwechselanomalie der Mutter in dieser Weise beeinflufst werden. Aber auch bei einer solchen ja rein hypothetischen Vorstellung könnten wir vererbte Eigentümlichkeiten keinesfalls entbehren, weil eben die gleich anzuführenden klinischen Tatsachen auf eine solche hindrängen.

Die Vorstellung, dafs die Mischung der Keimplasmen es ist, welche zur Xerodermdisposition von einem oder von mehreren Kindern in der gleichen Familie Anlafs gibt, mufs wesentlich gestützt werden, wenn man nachweisen kann, dafs eine Konsanguinität der Eltern bei den Xeroderma pigmentosum-Individuen besonders häufig vorkommt. Denn es ist klar, dafs bei Blutsverwandten besonders leicht eine Summierung auch von latenten gleichartigen Eigentümlichkeiten der Keimplasmen vorkommen mufs. Das ist ja der Grund, warum die Verwandtenehe theoretisch und praktisch das Interesse von jeher erweckt hat. Die Summierung von guten Eigenschaften kann bei solchen Ehen besonders günstige Resultate zeitigen; die Summierung aber selbst von an sich unbedeutenden

Defekten kann zu einer ungünstigen Beeinflussung führen und die Wahrscheinlichkeit ist von vornherein gröfser, dafs ein vorhandener Defekt in dem verwandten Keimplasma keine genügende Kompensation oder eine Verstärkung finden wird.

Auf Grund dieses Gedankengangs hat die genaue Verfolgung der Konsanguinität in den Familien bei den Xerodermkranken eine besonders grofse Bedeutung. Es ist schon verschiedentlich auf deren Bedeutung hingewiesen worden (so schon vor vielen Jahren von Thibierge) und in jüngster Zeit haben das sowohl Bayard als Loewenbach getan. Aber es fehlt eine wirklich genaue Zusammenstellung dieses Materials. Bayard führt an: 5 Familien mit Blutsverwandtschaft: Taylor (2), Vidal, Monthus und seinen Fall. Er berechnet diese 5 Fälle auf 40 Familien mit Xeroderma pigmentosum (nach Terterjanz), also 12,5 % Konsanguinität; doch sind die Zahlen 5 und 40 zu klein.

Loewenbach führt als Fälle von Konsanguinität an: Brown-Hunter, Thibierge, Vidal, Archambault — doch ist das bezüglich Brown-Hunter's und Archambault's Fälle falsch. Ich habe alle Arbeiten über Xeroderma pigmentosum, die mir zur Verfügung standen, speziell auf diesen Punkt durchsucht.

Es findet sich Konsanguinität der Eltern von Xerodermkranken in folgenden Fällen:

1. und 2. Taylor: Zwei Familien. In der einen sind die Eltern cousins germains, in der zweiten Familie ist der Vater der erkrankten Kinder der Halbvetter seiner Frau.

3. Vidal,
4. Hutchins,
5. Thibierge,
6. „

} Die Eltern sind Geschwisterkinder.

7. Wesolowski: Vater und Mutter des Patienten sind Onkel und Nichte.

8. Monthus,
9. Bayard,
10. Adrian,
11. unser Fall,

} Die Eltern sind Geschwisterkinder.

Um die Bedeutung dieses Materials in das rechte Licht zu setzen, ist zweierlei notwendig:

1. zu wissen, wie grofs die Zahl der bekannten Xerodermfamilien überhaupt ist, um daraufhin sagen zu können, in wie viel Prozent dieser Familien Konsanguinität vorliegt, und

2. wie grofs der Prozentsatz der Konsanguinität in der Bevölkerung überhaupt und bei anderen Krankheiten ist, bei denen dies als ätiologisches Moment anerkannt ist.

Zu dem ersten Zweck müfste eine Zählung der Xerodermfamilien vorgenommen werden. Das ist eine bei der Unzulänglichkeit des Materials schwierige Aufgabe. Die Zahl von 40, welche Bayard nach Terterjanz angibt, ist jetzt schon wesentlich zu klein. Nun hat aber Halle eine Zusammenstellung aller Xerodermfälle gegeben; es sind das 186, diese verteilen sich auf 88 Familien.

Jedoch auch diese Tabelle bedarf nicht blofs der Ergänzung sondern auch der Korrektur, denn es finden sich in ihr einzelne Fälle doppelt gezählt (z. B. 10 und 53; wahrscheinlich 85 und 86); andere dürften meines Erachtens fortgelassen werden müssen, weil sie sicher nicht zum Xeroderma pigmentosum gehören (wie der Fall 52 von Pick) oder weil sie in ihrer Diagnose zu zweifelhaft sind, wie die 4 Fälle von Falcao, welche doch wohl als „Seemannshaut“ aufzufassen sind; und der Fall von Gaucher und Loeper, der auch in der Pratique dermatol. nicht als Xeroderma pigmentosum anerkannt wird.

Ich habe meine Tabelle nach folgenden Gesichtspunkten aufgestellt:

1. Alle Fälle von Xeroderma pigmentosum — auch diejenigen, welche von den betreffenden Autoren nicht gesehen worden sind, bei denen aber die Diagnose durch die Angaben der Angehörigen unzweifelhaft sind — wurden gezählt.

2. Dagegen wurden aufser den oben angegebenen Fällen diejenigen weggelassen, von welchen mir die Originalmitteilung nicht zur Verfügung stand, und von welcher auch ausführliche Referate nicht vorliegen.

Es resultieren dann 150 Fälle, die sich verteilen auf 96 Familien. Das sind aber Maximalzahlen, denn es können sehr wohl Doppelzählungen darunter sein.

Es ergibt sich dann also, wenn ich die obige Zahl von 11 konsanguinen Ehen berücksichtige, bei den Xerodermfamilien eine Konsanguinität von 11,45%.

Das Verwandtschaftsverhältnis der Gatten war, wie aus der obigen Zusammenstellung hervorgeht:

1 mal: Onkel und Nichte,
1 mal: Halbvettern,
9 mal: Geschwisterkinder.

Eine Bedeutung gewinnen diese Zahlen nur, wenn wir sie mit der Zahl der Verwandtenehen in der Bevölkerung überhaupt und bei anderen Kranken, bei denen die Bedeutung der Konsanguinität mehr oder weniger anerkannt ist, vergleichen. Zu diesem Behuf bietet der Aufsatz von Kraus über die „Blutsverwandtschaft in der Ehe und deren Folgen in der Nachkommenschaft“ in dem soeben erschienenen Buch von Senator und Kaminer „Krankheiten und Ehe“ ein sehr bequem zusammengestelltes Material. Es finden sich hier als Durchschnitte für die Häufigkeit der Verwandtenehen auf Grund gröfserer Statistiken folgende Zahlen:

Frankreich . .	10,45‰
Bayern . . .	6,35‰
Preufsen . . .	6,47‰
Ungarn . . .	5,70‰

Kraus betont, dafs das Minimalzahlen sind, da die Angaben nicht immer genau gemacht wurden etc. Rechnen wir den Durchschnitt aus diesen Zahlen aus, so ergibt sich, in Übereinstimmung mit Mayet, ein Verhältnis von 7,24‰. Wenn wir nun berücksichtigen, dafs auch bei dem Xerodermmaterial unzweifelhaft oft auf die Konsanguinität gar nicht geachtet wurde — meist fehlen alle Angaben in dieser Beziehung — dafs es sich also auch bei unseren 11,45% um Minimalzahlen handelt, so glaube ich, dafs wir die Zahlen sehr wohl vergleichen können. Die Differenz zwischen 7,24‰, oder selbst wenn wir die höchste Zahl rechnen, 11,15‰ in der Gesamtbevölkerung und zwischen 114,5‰ bei dem Xerodermmaterial beweist mit fast unumstöfslicher Sicherheit, dafs die Konsanguinität der Eltern eine Bedeutung für das Zustandekommen des Xeroderma pigmentosum haben mufs.

Interessant ist auch ein Vergleich mit der Retinitis pigmentosa, einer Erkrankung, die — ich möchte sagen auffallenderweise — bei der Besprechung des Xeroderma pigmentosum, so weit ich sehe, noch gar nicht herangezogen worden ist. Es ist bekannt, dafs bei der Retinitis pigmentosa die Konsanguinität eine Rolle spielt.

Nach der statistischen Zusammenstellung bei Schmidt ist hier allerdings der Prozentsatz der konsanguinen Ehen doch wesentlich gröfser als beim Xeroderma pigmentosum, nämlich 25,5%. Eine weitere Analogie stellt die Tatsache dar, dafs die Retinitis pigmentosa bei den Juden — als

Resultat der stärkeren Inzucht häufiger ist, dasselbe wird auch — zweifellos ganz mit Recht — vom Xeroderma pigmentosum behauptet und zwar von verschiedenen Autoren (Taylor, White, Elsenberg). Seit Elsenberg aus dem bis dahin publizierten Material ein Verhältnis von 24% Juden unter den Xerodermkranken berechnet hat, sind viele neue Fälle berichtet worden — meist ohne Angabe der Konfession. Aber es befinden sich darunter doch wieder einige jüdische Familien, so die Fälle Block-Schütte-Lassar-Terterjanz-Velhagen (2 Familien mit 5 Individuen), die Fälle Wesolowski (2 Fälle) und Adrian.

Es gibt aber noch einige weitere Punkte — neben der Konsanguinität der Eltern — welche auf die Bedeutung der Keimplasmamischung für die Entstehung des Xeroderma pigmentosum hinweisen. So ist zum Beispiel sehr wichtig die Geschichte der Familie, aus welcher die eben erwähnten Fälle Block-Schütte etc. stammen und welche Terterjanz mit der notwendigen Genauigkeit wiedergibt. Von sechs Geschwistern kennt man die Nachkommenschaft; 3 Schwestern haben 3 Brüder geheiratet; von diesen haben 2 xerodermkranke Kinder (unter 9 Kindern dieser 2 Ehen haben 5 Mädchen Xeroderma pigmentosum, ein Mädchen und alle 3 Knaben sind frei gewesen); das dritte Paar hat gesunde Kinder (Mädchen und Knaben); die 3 Brüder der erwähnten Schwestern haben 9 gesunde Kinder.

Diese Familiengeschichte weist doch deutlich darauf hin, dafs die Mischung der Keimplasmen der Schwestern mit dem der (ihnen nicht verwandten) Männer, die aber Brüder waren, eine besonders ungünstige war, so dafs von 3 dieser Ehepaare 2 xerodermkranke Kinder hatten.

Sonst ist von Vorhandensein von Xeroderma pigmentosum in der Verwandtschaft der Xeroderma pigmentosum-Familien nur wenig bekannt. Es verdienen aber noch folgende Angaben hervorgehoben zu werden: eine Tante des Vaters von Couillaud's Patientin soll mit 20 Jahren an der gleichen Krankheit gestorben sein; ein Kind des Onkels der Mutter von Lukasiewicz's Patienten soll ähnliche Flecken gehabt haben und mit 9 Jahren gestorben sein. Der Grofsvater der Patientin von Kaposi-Riehl soll auch Xeroderma pigmentosum gehabt haben; endlich gibt Monthus an, dafs zwei entfernte Cousinen seiner Kranken ebenfalls Xeroderma pigmentosum gehabt hätten.

Eine weitere Frage, die verschiedentlich aufgeworfen

worden ist, ist die, wie weit bei den Xeroderma pigmentosum-Kranken oder auch bei deren Geschwistern Zeichen von Degeneration gefunden worden sind, oder ob bei den Eltern sonstige Erkrankungen oder Anomalien beobachtet worden sind, welchen eine Bedeutung für die Vererbung der Xerodermanlage zugeschrieben werden könnte. Wir wissen ja, dafs man nicht blofs von einer homöomorphen, sondern auch von einer heteromorphen Vererbung spricht. Bei dem von mir berichteten Fall war in der Anamnese der Familie kein Moment auffindbar, dem eine Bedeutung hätte zugeschrieben werden können. Aber auch wenn man das literarische Material durchsieht, hat man doch im wesentlichen den Eindruck, dafs man wenig findet, was für die Erklärung des Auftretens des Xerodermas in einer Familie eine Rolle spielen könnte. Immerhin sind auch in dieser Beziehung vielleicht einige Momente von Wichtigkeit. In erster Linie wäre hier die Tatsache der Taubstummheit anzuführen. Diese ist bekanntlich ebenfalls vielfach als ein Zeichen von Degeneration angesehen worden; man hat auch bei den Taubstummen eine besondere Häufigkeit der Konsanguinität und des Vorkommens bei Juden feststellen wollen und man hat auch in den Retinitis pigmentosa-Familien Taubstummheit gefunden. Es ist deswegen eine nicht unwichtige Tatsache, dafs unter den Fällen von Xeroderma pigmentosum wenigstens 3 Stumme resp. Taubstumme vorhanden waren (Kaposi, Lukasiewicz), während aus einer Zusammenstellung, die ich nach Kraus vorgenommen habe, sich eine Häufigkeit von 19 Taubstummen auf 10000 Gesamtbevölkerung ergibt.

Ich übergehe die Angaben über kretinen Habitus, Zwergwuchs etc.; ich möchte mich auch nicht aufhalten bei den verschiedenen anderen Krankheiten, welche bei den Eltern resp. bei Verwandten Xerodermkranker gefunden worden sind. Denn wenn man alle diese Notizen zusammenstellt, so bekommt man nicht den Eindruck, als wenn die pathologische Geschichte der Xerodermfamilien eine nach irgend einer Richtung charakteristische Beschaffenheit hätte. Einzig die Tatsache, dafs einige Male bei den Eltern Karzinom beobachtet worden ist, möchte ich hervorheben, da ja die Disposition zu Karzinomen eine bei den Xerodermpatienten besonders hochgradige ist. Aber Karzinom ist doch eine zu häufige Krankheit, als dafs man aus diesen wenigen Fällen einen Schlufs ziehen könnte.

Zwei Punkte nur verdienen noch eine besondere Berücksichtigung. Einmal die Tatsache, dafs auch eine heteromorphe, aber ebenfalls die Haut betreffende Vererbung von einer an Xeroderm erinnernden Affektion beobachtet worden ist. Es ist das der von Bettmann veröffentlichte Fall*), in welchem zwei Brüder eine in neuerer Zeit studierte Krankheit hatten, welche durch die Bildung von Blasen auf traumatische Reize hin und durch die Ausbildung von Atrophien im Anschlufs an solche Blasen charakterisiert ist. Was die Bettmann'sche Beobachtung für uns interessant macht, ist, dafs die Eltern dieser Kranken Geschwisterkinder waren, dafs die drei Brüder, welche die Epidermolyse aufwiesen, die einzigen rothaarigen Mitglieder der Familie waren, dafs sie zahlreiche sommersprossenähnliche Pigmentierungen an Händen, Vorderarmen und Gesicht aufwiesen und endlich, dafs die Mutter an den Handrücken eine Veränderung aufwies, welche an Xeroderma pigmentosum aufserordentlich erinnerte, aber erst seit zwei Jahren aufgetreten war. Die Pigmentflecke und die Neigung zu Atrophie bei den Söhnen erinnerten ebenfalls an Xeroderma pigmentosum. Hier könnten wir also folgende Deduktion machen:

Eine Frau hat eine gewisse Disposition zu Xeroderma pigmentosum, die aber bei ihr — durch ihr väterliches Keimplasma — soweit kompensiert ist, dafs unbedeutende Symptome dieser Krankheit erst im höheren Alter auftreten. Sie heiratet einen Vetter und vererbt nun eine gesteigerte, aber auch qualitativ veränderte (heteromorphe) Schwäche der Haut auf ihre Söhne. In ähnlicher Weise wäre es vielleicht zu deuten, dafs in Falcao's Fall die Mutter freilich erst im späteren Leben in jedem Frühjahr an den Händen und Armen Ausschläge bekam (Eczema solare?).

Ein letzter bei den Hereditätsverhältnissen anzuführender Punkt betrifft die Haut- und die Irisfarbe in Xerodermfamilien. Pick war es, welcher zuerst auf die Bedeutung der Haar- und Irisfarbe bei den Xerodermkranken resp. bei deren Eltern aufmerksam machte. Er fand, „dafs die intensivste Melanosenbildung — dazu rechnet Pick Lentigines und Epheliden — sich bei solchen blonden, meist rothaarigen Individuen finden, deren Eltern, zumeist jedoch nur eines derselben, von dunkler Farbe sind.“ Pick ist geneigt, das

*) Über die dystrophische Form der Epidermolysis bullosa hereditaria. Arch. f. Derm. u. Syphilis Bd. LV, S. 323. 1901.

Xeroderma pigmentosum auch unter die Melanosen zu rechnen und er findet, dafs seine Fälle — blonde Kinder dunkelgefärbter Eltern — mit seiner Anschauung übereinstimmen. Bis zu Pick's Mitteilung war auf diese Verhältnisse nicht geachtet worden, aber auch seither ist das Material, das nach dieser Richtung verwertbar ist, nicht reichlich. Immerhin beweist es, dafs die Annahme Pick's in manchen Fällen nicht zutrifft; so handelte es sich z. B. bei Taylor um brünette Individuen, die von brünetten Eltern abstammen, ebenso bei den Fällen Kaposi-Gebers', bei dem Fall Heufs-Bayard's. Danlos' Fall war sehr brünett. Eher läfst sich aus den Fällen Schütte-Terterjanz' etwas im Sinne Pick's herauslesen; denn der Vater der einen Familie wird als blond, die Mutter als braun bezeichnet.

Aber die eine Tochter mit Xeroderma pigmentosum hatte sehr weifse, die andere braune Haut und schwarze Haare. Aus der zweiten dieser Familien hatte die eine xerodermkranke Tochter braune Haare und blaue Augen, die andere blonde Haare und blaue Augen.

Bei dem Fall Stern's waren in der Familie des Vaters rote Haare und Sommersprossen vorhanden; alle Geschwister des Xerodermkranken hatten rote Haare und helle Haut, der Xerodermkranke selbst braungelbe Haare und grüne Iris.

Nicht unwichtig in dieser Beziehung scheint auch unser Fall; die genauen Aufzeichnungen ergaben Folgendes: der Vater hat braune Haare und graublaue Augen, die Mutter schwarze Haare und graue Augen. Die drei gesunden Kinder haben blonde Haare und blaue Augen; nur unser Kranker hat schwarze Haare und graubraune Augen.

Man mufs Pick auch jetzt noch Recht geben, wenn er meint, dafs diese Verhältnisse noch eines genaueren Studiums bedürfen, dafs aber die Haar-, Augen- und Hautfarbe in den Familien der Xerodermkranken uns sehr wohl Aufklärung geben kann über die diesem zu Grunde liegende Disposition und Keimplasmamischung.

II. Aus der persönlichen Anamnese des kranken Knaben ist nur ein Punkt hervorzuheben: dafs nämlich die Erkrankung nach den Angaben der Eltern im Herbst begann, dafs aber im Frühjahr neben den Schuppen zahlreiche kleine Papeln auftraten und dafs die Eltern bemerkt haben, dafs der Zustand des Kindes durch den Aufenthalt im Freien ungünstig beeinflufst wurde. Ich mufs es dahingestellt sein lassen, inwieweit man sich auf die Beschreibung, dafs im

Herbst Schuppen und erst im Frühjahr Papeln auftraten, verlassen will. Die Tatsache, dafs die Krankheit erst im Herbst begann, steht in Widerspruch mit einer Anzahl von Mitteilungen in der Literatur, nach denen der Beginn der Hautaffektion beobachtet wurde, wenn die Kinder im Frühjahr zum ersten Mal ins Freie gebracht wurden. Es lag nahe anzunehmen — und dieser Schlufs ist auch gezogen worden — dafs die aktinischen Strahlen, an denen ja das Sonnenlicht im Frühjahr sehr viel reicher ist als im Winter, die Erkrankung auf der disponierten Haut hervorrufen und zwar wie das aus vielen Krankengeschichten hervorgeht, zuerst in Form eines Erythems oder auch von Blasen (Graf). Diese Annahme aber kann vollständig zu Recht bestehen und trotzdem können die Eltern unseres Knaben ganz korrekt beobachtet haben. Unter jeder Bedingung sind wir auch auf Grund des bisherigen Materials gezwungen anzunehmen, dafs die Disposition zu der Xerodermerkrankung nicht schon bei der Geburt voll entwickelt ist, sondern dafs sie sich bei den verschiedenen Individuen zu verschiedener Zeit manifestiert, und dafs sie latent bleiben kann auch dann, wenn das Sonnenlicht auf die Kinder schon sehr energisch eingewirkt hat. Das war schon lange aus verschiedenen Angaben zu erschliefsen, nach denen die ersten Erscheinungen erst mit $1^1/_2$ Jahren und noch später auftraten, während es doch nicht anging zu glauben, dafs die betreffenden Kinder so lange vor dem Sonnenlicht geschützt worden waren. Wenn es aber, wozu eine immer gröfsere Neigung bei den Autoren sich zeigt, als richtig akzeptiert wird, dafs das Xeroderma pigmentosum auch noch im späteren Alter auftreten kann, so ist es ja geradezu notwendig anzunehmen, dafs die Disposition lange schlummern resp. sich erst sehr spät entwickeln kann. Ich habe hier von vornherein die Hypothese meiner Darlegung zu Grunde gelegt, dafs in der Tat die chemisch wirksamen Strahlen des Lichts die auslösende Ursache für die Xerodermerscheinungen seien — ich mufs auf diese Hypothese weiterhin zurückkommen.

Wenn sie — wofür vieles spricht — richtig ist, so steht das eventuell erst spätere Auftreten der Krankheit vollständig in Einklang mit anderen Erfahrungen, die wir bezüglich der Überempfindlichkeit gegenüber dem Licht zu machen Gelegenheit haben. So wissen wir, dafs auch ausgesprochenes Eczema solare sich erst im weiteren Leben entwickeln kann; wir wissen, dafs auch die Hydroa vaccini-

formis keineswegs immer schon in früher Jugend auftritt, trotzdem auch sie ganz gewifs eine Krankheit ist, welche abhängig ist von eigenartiger Disposition und Reizung durch das Sonnenlicht.

Wenn wir das Xeroderma pigmentosum als eine spezielle Überempfindlichkeit gegen das Licht auffassen, so fügen wir es damit ein in die Reihe derjenigen Krankheiten, für die wir eine spezielle Überempfindlichkeit gegen ganz bestimmte Reize als wesentliche Ursache annehmen müssen. Auf diese Weise kommt das Xeroderma pigmentosum dicht neben die medikamentösen Dermatosen, und auch von diesen ist es bekannt, dafs sie keineswegs immer gegenüber der ersten Anwendung des schädlichen Agens zum Ausbruch kommen, sondern dafs sie sehr häufig scheinbar erst erworben werden, d. h. sich erst spät manifestieren. So wäre denn bei unserem Kranken das erstmalige Auftreten von Krankheitserscheinungen im Herbst damit zu erklären, dafs die spezifische Überempfindlichkeit des Knaben erst zum Ausbruch kam, als er das Alter von $1^1/_4$ Jahren erreicht hatte. Um diese Zeit genügte allerdings dann auch die an chemisch wirksamen Strahlen ärmere Sonne des Herbstes, um Krankheitserscheinungen auszulösen. Vielleicht lag es daran, dafs die Eltern, welche gut zu beobachten schienen, zuerst nur Schuppen und nicht das sonst angegebene Erythem bemerkt haben, während sie dann im Frühjahr Papeln — also wahrscheinlich stärkere Entzündungserscheinungen — sahen. So viel ist jedenfalls sicher, dafs auch in unserem Fall der Aufenthalt im Freien als ein schädliches Agens von den Eltern konstatiert worden war.

Dafs die Empfindlichkeit gegen das Licht bei den Xerodermkranken zunimmt, das geht auch daraus hervor, dafs im Anfang nur Gesicht und Hände (resp. auch die nackt getragenen Füfse) und erst später — wenn überhaupt — die bedeckt getragenen Teile erkranken. Dafs die letzteren allerdings schon früh die gleiche Empfindlichkeit haben können wie die unbedeckt getragenen Körperteile, scheint aus der Beobachtung Neifser's hervorzugehen, der angibt, dafs beim Baden rote Flecken auch am Körper auftraten, nur nicht an Stellen, wie die Innenseiten der Oberschenkel, an welche das Licht nicht herankam. Wenn aber bei manchen Xerodermkranken (cf. z. B. bei Pick) im weiteren Leben auch die Haut der bedeckt getragenen Körperteile sich xerodermatisch verändert, so ist das unseres Erachtens nicht, wie Kaposi und Andere wollten, als ein Beweis gegen

die Bedeutung des Lichts für die Entstehung des Xeroderma pigmentosum anzusehen. Wir können im Gegenteil sehr wohl annehmen, dafs die Haut allmählich so empfindlich wird, dafs sie selbst auf die geringen Lichtmengen, welche die Kleider durchdringen, reagieren kann. Nach den Untersuchungen nämlich die Godreff angestellt hat (cit. nach M. Möller, S. 40) sind auch die Kleider für ultraviolette Strahlen durchlässig; das von Bowles zitierte Beispiel eines Offiziers, der nur mit tief orangefarbenem Futter seiner Kleider den Dienst in Indien tun konnte, ohne an universellem Eczema solare zu erkranken, spricht in dem gleichen Sinne. Es wäre möglich, dafs gerade an solchen Stellen, welche überhaupt zu Pigmentierung geneigt sind, durch den Einfluſs des Lichts Pigmentflecke entstehen, wenigstens geben Pick, Monthus und Beck an, dafs besonders in der Genitalgegend und in den Achselhöhlen Pigmentflecke auftraten. Vielleicht ist auch das eigentümliche hellgraubraune Maschenwerk, das bei unserem Kranken an den Unterschenkeln vorhanden war und das ich sonst bei den Beschreibungen des Xerodermkranken nicht erwähnt gefunden habe, durch die Einwirkung des Lichts zu erklären.

III. Ein weiterer Punkt, welcher einer etwas eingehenderen Besprechung bedarf, weil er für die Gesamtauffassung des Prozesses nicht unwichtig ist, betrifft das Auftreten von Karzinomen auf der Schleimhaut. Bei unserem Kranken waren ulcerierte Geschwülste, die sich bei der histologischen Untersuchung als Karzinome manifestierten, vorhanden, nicht blofs am oberen Augenlid und an den Schläfen, sondern auch auf der Schleimhaut am unteren Lid und auf der Mundschleimhaut. Was die Karzinome am Auge angeht, so sind solche gerade in letzter Zeit, aber auch in älteren Fällen schon beschrieben worden (cf. Lukasiewicz, Velhagen, Greef). Auch wenn diese Tumoren von der Conjunktiva selbst ausgehen, somit echte Schleimhautkarzinome sind (Greef), so würde das doch nach der Gesamtauffassung des Prozesses nichts besonderes sein. Denn das Auge ist ja dem Licht ganz ebenso ausgesetzt wie die Haut und die Lichtscheu und die Conjunktivitiden der Xerodermkranken beweisen, wie sehr die Conjunktivae dieser Individuen unter der Lichteinwirkung leiden. Und wenn in Velhagen's Fall der Tumor subconjunktival lag, so spricht das absolut nicht dagegen, dafs er nicht auch in letzter Linie durch die Lichteinwirkung bedingt war, da doch die

Conjunktiva durchsichtig ist. Man kann auf Grund des vorliegenden Materials kaum so weit gehen wie Greef, welcher meint, dafs die Augen geradezu eine Prädilektionsstelle für die Xerodermkarzinome bilden — denn die Mehrzahl der bisher beschriebenen malignen Tumoren war unabhängig von den Augen lokalisiert. Jedenfalls aber sind die Karzinome am Auge sehr häufig und mit der Hypothese von der Bedeutung der Lichtwirkung für die Entstehung des Symptomenkomplexes unserer Krankheit gut vereinbar.

Viel wichtiger ist das Vorkommen von Veränderungen, welche unzweifelhaft zum Xeroderm gehören, auf der Mundschleimhaut, so zwar, dafs sie nicht unmittelbar mit den Veränderungen der Haut in Zusammenhang stehen. Dafs ein Karzinom die Wange durchwachsen oder sich von der den Mund umgebenden Haut oder vom Lippenrot, das natürlich zur Haut zu rechnen ist, auf die Mundschleimhaut ausbreiten kann, das ist ja selbstverständlich. Bei unserem Kranken aber war ein isoliertes Karzinom auf der Innenseite der Oberlippe, am Übergang zur Wangenschleimhaut vorhanden. Ehe ich diese Tatsache in ihrer Bedeutung würdige, scheint es mir wichtig zu sein, kurz zusammenzustellen, was wir von der Beteiligung der Schleimhäute (abgesehen vom Auge) beim Xeroderma pigmentosum wissen. Ich brauche hier auf die zahlreichen Angaben über das Vorkommen von Pigmentflecken und Teleangiektasien resp. auch von Karzinomen an den Lippen nicht einzugehen (Greef, Lesser, Neumann, Beck, Falcao, Quinquaud, Kaposi). Denn aus allen diesen Angaben ist nicht zu ersehen, ob es sich wirklich um Lokalisation auf der Lippenschleimhaut oder nur auf dem Lippenrot handelt. Wichtiger ist schon, dafs, wie Couillaud betont, die Teleangiektasien sich in seinem Fall $1^1/_2$ cm auf die Schleimhaut erstreckt und dafs auch Danlos ausdrücklich Teleangiektasien auf der Lippenschleimhaut erwähnt. Vor allem ist hervorzuheben, dafs Pick am Gaumen und am Zungenrand, Geber am harten Gaumen und an der Wangenschleimhaut, am Gaumen auch Greef, an der Zunge Kaposi und Couillaud, am Zahnfleisch Beck Teleangiektasien, Kaposi und Beck an Zunge und Zahnfleisch Pigmentflecke gesehen haben.

Das gröfste Interesse aber bieten speziell in Rücksicht auf unseren Fall die sehr wenigen Fälle von Tumoren auf der Mundschleimhaut. Dafs sie auch an den Lippen selten sind, hat Kaposi bereits hervorgehoben. Loewenbach

hat in seiner Zusammenstellung geradezu erklärt „ein Unikum ist die Entwickelung der Tumoren auf der Zunge“, wie sie Kaposi (Kreibich-Okamura) in einem Fall beobachtet hat. Ich habe von isolierten Tumoren in der Mundhöhle dann nur noch einen Fall bei Pick, einen Tumor am Zahnfleisch, gefunden.

Wie man hieraus ersieht, ist das Vorhandensein von Teleangiektasien und Pigmentierungen auf der Mundschleimhaut keineswegs eine Seltenheit. Diese beiden Veränderungen sind in dieser Lokalisation sonst so selten, dafs man nicht umhin kann, sie als zum Xeroderma pigmentosum gehörig zu betrachten. Es ist dabei zunächst auffallend, dafs diese beiden der zweiten Periode des Xeroderma pigmentosum angehörigen Elemente so häufig beobachtet wurden, dafs dagegen die späteren Symptome und ganz besonders maligne Tumoren so aufserordentlich selten vorgekommen sind.

Wenn man, wie Kaposi will, das Xeroderma pigmentosum als Senilitas praecox auffafst, dem Licht aber einen besonderen Einfluſs auf sein Zustandekommen nicht zuschreibt, so verlieren die oben angeführten Tatsachen allerdings zum Teil ihre Absonderlichkeit. Denn dann wäre es ja nicht wunderbar, wenn auch die Schleimhäute an der Senilität teilnähmen.

Wir wissen ja, dafs Teleangiektasien (Angiomata senilia) und Pigmentierungen in verschiedener Art und Ausdehnung im Greisenalter vielfach auftreten. Aber diese Erklärung stöfst doch sonst auf Schwierigkeiten. Wir wissen von anderweitigen senilen Eigenschaften der Xerodermapatienten eigentlich sehr wenig. Wir wissen z. B. dafs die alte Haut auch Neigung zu Blutungen, zu den oben bereits erwähnten Angiomen an der Rumpfhaut und zu den senilen Warzen, ebenfalls am Rumpf hat. Von allen diesen Dingen sehen wir beim Xeroderma pigmentosum so gut wie nichts und nur bei Neisser finde ich eine bisher nicht weiter beachtete Bemerkung, dafs bei einem 24jährigen Kranken vorhanden waren „einige schmutziggraue, rauhe, wie senile Warzen aussehende Stellen von Bohnengröfse“ am Rumpf und am Rücken eine „Anzahl stecknadelkopfgrofser dunkler Flecke, die durch Druck keine Farbveränderung erkennen lassen“ (wie dies bei den Angiomata senilia ebenfalls nicht der Fall ist). Ein solcher Fall aber beweist doch nichts, zumal es sich dabei nicht um ein Kind, sondern um ein 24jähriges Individuum handelt, in welchem Alter diese Dinge auch sonst schon ein-

mal vorkommen. Es ist also die Senilitas cutis praecox doch nicht ausreichend, um das Xeroderma pigmentosum zu erklären. Man hat auch versucht, eine allgemeine Senilität (nicht blofs der Haut) beim Xeroderma pigmentosum zu erweisen. Aber das Material, das nach dieser Hinsicht vorliegt, ist noch aufserordentlich gering. So heben Lesser und Bruhns eine besondere Rigidität der Radialis bei einem Xeroderma pigmentosum-Kind hervor und Greff gibt an, das der eine seiner Patienten im 12. Jahre an einem Schlaganfall gestorben sei. (Keine ärztliche Beobachtung! Radialis nicht erwähnt!). Augenscheinlich aus Versehen kombiniert Loewenbach diese beiden Beobachtungen zu einer. Im allgemeinen scheint doch der Gesamtorganismus der Xeroderma pigmentosum-Kranken erst durch die malignen Tumoren in wirklich bedenklicher Weise zu leiden und manche bleiben bekanntlich relativ lange am Leben.

Dazu kommt noch eins: diejenigen Eigenschaften der senilen Haut, welche zu dem Vergleich mit dem Xeroderma pigmentosum Anlafs gegeben haben: Atrophie, Pigmentierung, Teleangiektasien, Karzinome, finden sich am höchsten ausgeprägt, resp. am häufigsten ebenfalls an den dem Licht ausgesetzten Körperteilen: Gesicht und Handrücken. Deswegen nehmen zum Teil auch diejenigen, welche den Kaposi'schen Ausdruck der Senilitas praecox akzeptieren, die Einwirkung von Licht an. Sie meinen — was mehr oder weniger scharf zum Ausdruck kommt — die senilen Veränderungen der Haut des Gesichtes und der Hände kommen ebenso durch das Licht zustande, wie die präsenilen auf spezieller Überempfindlichkeit beruhenden des Xeroderma pigmentosum.

Wie weit wir auch noch von einem näheren Verständnis der Pathogenese der einzelnen Symptome des Xeroderma pigmentosum durch die Lichtstrahlen entfernt sind, so läfst sich doch nicht leugnen, dafs diese Hypothese sich fast nach allen Richtungen mit unseren Kenntnissen über das Xeroderma pigmentosum am besten deckt, ausgenommen eben den einen Punkt, von dem ich hier ausgegangen bin: nämlich der Beteiligung der Schleimhäute. Hier stellt sich uns unzweifelhaft eine beträchtliche Schwierigkeit entgegen. Die Teleangiektasien und Pigmentierungen an den Lippen und an der Zunge wären freilich noch durch direkte Lichteinwirkung erklärlich — die kleinen Kinder liegen doch oft mit offenem Mund da; dann kann das Licht vorübergehend einwirken und die niedrigeren Grade der Krankheit bedingen, welche sich dann

an diesen Stellen nicht weiter entwickeln, weil eben später das Licht nicht mehr auf sie einwirkt. Am Zahnfleisch und an den Wangen könnte man sogar an die Möglichkeit denken, dafs das Licht soweit in die Tiefe durch die Haut durch wirkt und trotz des Blutgehalts der Schleimhaut Pigmentierung und Teleangicktasien bedingen könnte. Unerklärlich sind aber, soweit ich sehe, selbst auf eine so gezwungene Weise die Flecken am harten Gaumen, wenn man die Lichthypothese festhalten will.

Etwas geringere Schwierigkeiten machen die malignen Tumoren, die in so wenigen Fällen in der Mundhöhle der Xerodermakranken gesehen worden sind. Wo sie, wie in Kaposi-Kreibich's Fall, an dem Zungenrand lokalisiert sind, kann man sie ganz wohl in der Weise erklären, dafs man sagt: die ersten Veränderungen sind im frühesten Kindesalter entstanden, wie ich das eben als möglich hingestellt habe; später können traumatische Reizungen zur Karzinomentwickelung geführt haben. Nach Kreibich's histologischen Untersuchung handelte es sich bei den Zungentumoren nicht um Karzinome (Loewenbach bezeichnet sie fälschlich als Karzinome mit angiomatösem Stroma), sondern um Granulationsmassen mit venösen und arteriellen Bluträumen, hinter denen das Bindegewebe stellenweise so zurücktritt, dafs die Schnitte „als Angiome imponieren". Kreibich ist gerade wegen dieser fibro-angiomatösen Massen überzeugt, dafs auch diese Zungentumoren zum Xeroderma pigmentosum gehörten und erklärt sie durch einen Zustand abnormer Blutfülle und Gefäfserweiterung wie in der Haut, so auch in der Schleimhat, wobei für die Zunge Traumen das auslösende Moment für die Granulationsbildung darstellen sollen.

Wenn es sich um einen Tumor am Zahnfleisch oder an der Innenseite der Wange (wie in Pick's und in unserem Fall) handelt, ist noch eine weitere Möglichkeit vorhanden. Es kann sich nämlich um eine Durchwucherung des Karzinoms von der Haut bis in die Schleimhaut handeln. Das kann man auch dann für möglich halten, wenn, wie in unserem Fall, die entsprechende Hauptpartie von Karzinom frei ist. Denn es ist nicht zweifelhaft, dafs die epitheliomatösen Bildungen des Xeroderma pigmentosum, deren relative Benignität oft hervorgehoben worden ist, an der Haut auch spontan zur Abheilung, resp. zur Elimination mit und ohne Ulceration und Narbenbildung kommen können.*) Dabei kann ein Teil des Epi-

*) cf. z. B. Kreibich, Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. 57, S. 124.

thelioms in der Tiefe unversehrt bleiben, nach der Schleimhaut zu wuchern, an dieser hervorwachsen und bei deren geringerem Wiederstande dort an der Oberfläche sich entwickeln.

Da Kreibich's Tumoren, wie oben erwähnt, keine Karzinome, resp. nach der Deutung Kreibich's überhaupt nicht maligne Tumoren waren, und da von Pick's Fall eine Beschreibung der Zahnfleischgeschwulst nicht vorliegt, ist mein Fall, soweit ich sehe, der einzige, in welchem mit Sicherheit ein Karzinom der Mundschleimhaut erwiesen wurde. Der histologische Befund, über welchen ich weiterhin noch weniges hinzufügen werde, gestattet die Entscheidung, ob dieser Tumor in der Schleimhaut selbst entstanden oder ob er von der Haut aus eingewachsen ist, nicht.

IV. Noch einige Worte über die pathologische Anatomie mögen hier folgen.

Bei der sehr grofsen Zahl von anatomischen Untersuchungen, welche über das Xeroderma pigmentosum gemacht worden sind, ist kaum zu erwarten, dafs die Beobachtung eines neuen Falles in dieser Beziehung etwas wesentlich neues ergeben kann. Zwar sind die Befunde keineswegs übereinstimmend — das liegt zum Teil, wie Loewenbach noch jüngst betonte, unzweifelhaft daran, dafs die einzelnen Untersucher „nur ein einzelnes Stadium eines Falles“ verwerten konnten; zum Teil tragen gewifs auch die Differenzen in den allgemein-pathologischen Anschauungen und in der Auffassung des dem Xeroderma pigmentosum zugrunde liegenden Prozesses die Schuld daran.

Da auch in allerletzter Zeit — besonders ausführlich in der wiederholt zitierten Abhandlung von Loewenbach — Zusammenfassungen des bisher bekannten gegeben worden sind, glaube ich nicht von neuem in eine solche eintreten zu müssen und möchte das mir zur Verfügung stehende Material (Karzinom vom Augenlid, von der Gesichtshaut und von der Mundschleimhaut) nur nach drei Richtungen verwerten, nämlich 1. zu einem Beitrag zur Frage der kutanen Veränderungen, 2. zu einer kurzen Besprechung der Form der beim Xeroderm vorkommenden Hautkarzinome, 3. zur Beschreibung des ersten beim Xeroderma pigmentosum histologisch untersuchten Schleimhautkarzinoms.

ad 1. Über die kutanen Veränderungen sind die Akten noch keineswegs geschlossen. Ich will nicht eingehen auf das Pigment, das ich nicht blofs im Epithel, sondern auch in und

unter dem Papillarkörper herdweise in gröfseren Mengen in Zellen eingeschlossen gesehen habe — ohne dafs irgend etwas von den bekannten Nävuszellen zu sehen war. Diese Pigmentzellen schlossen sich unzweifelhaft, wie ich im Gegensatz zu manchen anderen Befunden betonen mufs, an die — in ihrer Wandung normalen — Gefäfse an und fanden sich speziell an sollen Stellen, an denen auch eine circumskripte Hyperpigmentierung des Epithels vorhanden war, speziell in seinen unteren Lagen, hie und da, aber keineswegs auch nur einigermafsen regelmäfsig verbunden mit der von Unna, Wesolowski u. A. beschriebenen vacuolisierenden Degeneration der Epithelzellen, welche aber auch bei starker Pigmentierung fehlen konnte. Ich möchte auch nicht weiter besprechen die in den obersten Teilen des Karzinoms deutlich sichtbaren und unzweifelhaften Teleangiektasien mit ihren dünnen Wandungen, in deren Umgebung ich nur selten Pigment, an einigen Präparaten aber sehr auffallende verzweigte, mit 4—6 Kernen versehene riesenzellenartige nicht pigmentierte Gebilde gesehen habe.

Dagegen verdient eine spezielle Beachtung die Beschaffenheit des kollagenen und elastischen Gewebes. Die atrophischen Veränderungen der Kutis werden sehr verschieden beschrieben. Die Bezeichnungen „narbige Atrophie", „Verdickung der Bindegewebsbündel", „hyaline Entartung" und auf der anderen Seite „kollagene Hypertrophie" (Unna) wechseln ab. Besonderes Gewicht wird von Loewenbach in jüngster Zeit auf die von ihm mit den Färbungen auf Elastin, Elacin, Collacin, Collastin, basophiles Collagen, konstatierten Veränderungen der elastischen und kollagenen Fasern gelegt — er hat die von Unna zuerst beschriebenen Degenerationen der Kutis beim Xeroderma pigmentosum aufgefunden und identifiziert sie mit den senilen Veränderungen der Haut.

Er glaubt „in dem starken Ergriffensein der Kutis von dieser Degeneration eines der charakteristischsten mikroskopischen Merkmale des Xeroderma pigmentosum erblicken zu müssen; dasselbe bringt im mikroskopischen Bild die „Senilitas cutis praecox" prägnant zum Ausdruck.

Leider gibt Loewenbach nichts über das Alter der Individuen an, von denen er die Präparate entnommen hat, welche ihm diese Resultate ergeben haben.

Jedenfalls schien es interessant, dieselben an unserem Fall zu kontrollieren. Aber unsere Untersuchung ist in dieser Beziehung negativ ausgefallen, In den verschiedenen Partien von der Gesichtshaut, die ich untersucht habe, fand sich

einmal das elastische und das kollagene Gewebe morphologisch und tinktoriell im wesentlichen normal.

Die elastischen Fasern bildeten das bekannte zierliche Netzwerk, sie waren vielleicht etwas fein. An anderen Stellen war in der Tat eine narbenähnliche Beschaffenheit zu konstatieren. Die kollagenen Fasern waren verschmälert und verliefen streckenweise auffallend parallel zur Oberfläche in dicht gedrängten, leicht geschwungenen Zügen, zwischen denen feine elastische Fasern zu konstatieren waren. An noch anderen Stellen fehlten die elastischen Fasernetze speziell in dem Papillarkörper und dicht darunter stellenweise vollständig, sowohl nach Orcein- als nach Weigert'scher Färbung; aber auch da fanden sich nicht die bekannten Degenerationsprodukte, wie man sie in jeder älteren Gesichtshaut ohne jede Schwierigkeit schon bei Hämatoxylin und van Gieson-Färbung, sowie bei der Färbung auf elastische Fasern und mit Methylenblau, ferner aber auch bei den speziellen Elacinfärbungen konstatieren kann. Auch zwischen den Karzinomnestern und -Zapfen waren die elastischen Fasern gut erhalten und nur hie und da zu besonders dichten Netzen zusammengedrängt.

So verlockend also die Analogisierung der Xeroderma pigmentosum-Haut mit der senilen Haut, wie sie Loewenbach auch vom histologischen Standpunkt aus gibt, erscheint, so wenig vermag ich das an unserem Material zu bestätigen.

Ob das daran liegt, dafs ich eigentliche, weifse atrophische Flecke nicht zur Untersuchung bekommen habe, oder daran, dafs Loewenbach doch eben Haut von einem älteren Individuum geschnitten, vermag ich nicht zu sagen. Nur dagegen mufs ich opponieren, dafs Loewenbach eine Analogie seiner Befunde andeutet mit Unna's und Lesser's Angabe von einer Hemmung der Epithelwucherung durch das elastische Kutisgewebe. Denn die von ihm geschilderten Veränderungen haben doch mit Sklerose nichts zu tun; sie finden sich bei allen älteren Individuen in der Gesichtshaut und hemmen wohl das Vordringen epitheliomatöser Massen kaum. Sklerosiertes Kutisgewebe habe auch ich, wie oben angegeben, gesehen, aber ohne jene senilen Degenerationserscheinungen.

ad 2. Was die in unserem Fall vorhandenen Hautkarzinome angeht, so kann ich mich sehr kurz fassen. Ich habe einmal wohl ausgebildete Kankroide gesehen, die in allen Punkten mit den typischen Kankroiden übereinstimmten, mit sehr schön ausgebildeten Perlkugeln, mit sehr reichlichen Keratohyalinansammlungen mit sehr deutlich erhaltener Protoplasmafaserung

etc. Hie und da fiel mir ein an weiten Gefäfsen reiches Stroma auf, wie es auch besonders Kreibich betont hat. An anderen Stellen dichte Infiltrationsmassen, die auch zwischen die Epithelien eindrangen und sehr unregelmäfsig geformte, mit Kernfarben stark tingible Degenerationsformen bildeten, wie sie von Jadassohn bei Gonorrhoe und Lupus erythematodes, von Unna bei Rotz (als Chromatotexis) beschrieben und wie sie zum Teil als Ranvier'sche Chromatocyten aufgefafst worden sind.

Neben diesen Formen sah ich eben beginnende Epithelwucherungen in die Höhe und Tiefe, wobei die Hornschicht öfters in eine deutlich parakeratotische Masse umgewandelt war, und in der Kutis eine dichte Ansammlung von Rundzellen sich dem wuchernden Epithel entgegenstellte und die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe fast verwischte. Noch andere Stellen, die wohl den klinisch als Warzen imponierenden Stellen entsprachen, wiesen schon tiefe Einwucherungen der Epithelzapfen in die Kutis auf und über ihnen türmten sich recht hohe Massen von Hornschicht auf, in denen rein hyperkeratotische und parakeratotische Massen bunt mit einander wechselten. All das ist in den wesentlichsten Momenten schon oft beschrieben worden.

Speziell aber möchte ich auf ein Präparat hinweisen, das mir besonders instruktiv erschien, weil es das Nebeneinandervorkommen von verschiedenen Karzinomformen auch beim Xeroderma pigmentosum bewies. Hier fand ich nämlich einmal ein schon voll entwickeltes, sehr tief eingedrungenes typisches Kankroid mit all den erwähnten Charakteren; andererseits aber war an einer Stelle in unmittelbarem Anschlufs an die Epidermis eine noch kleine Einwucherung in die Kutis erfolgt, welche ganz den Charakter des „medullären" Karzinoms hatte, wie es Kreibich als die Hauptform beim Xeroderma pigmentosum ansieht. Hier fand ich nämlich die dichtgedrängten länglichen Elemente ohne Epidermisstacheln — mit einer Reihe von Zylinderzellen als Grenzschicht gegen die Kutis.

Gerade dieses Nebeneinander von zwei auf derselben Basis und scheinbar unter denselben Bedingungen entstandenen Tumoren, die beide von der Epidermis ausgegangen sind, beweist wohl, dafs es nicht angeht, auf die morphologischen Differenzen dieser Tumoren zu grofsen Werte zu legen.

ad. 3. Was endlich das Mundhöhlenkarzinom angeht, so haben wir oben schon betont, dafs es das erste ist,

das zur histologischen Untersuchung gekommen ist, während vom Auge schon öfters Karzinome auch in Bezug auf ihr mikroskopisches Verhalten beschrieben worden sind. Leider standen mir von dem Stück blofs einige Schnitte zur Verfügung, da der Block verloren gegangen war; doch genügten diese Schnitte, um das wesentliche des Tumors zu konstatieren.

In der Mitte war das Ulcus zu sehen, zu beiden Seiten noch wohl erhaltenes Schleimhautepithel, vielleicht etwas verdickt und ödematös. Von der Geschwürsfläche dehnte sich bis tief in das submuköse Fettgewebe hinein der epitheliomatöse Tumor, der zu beiden Seiten an das Deckepithel andrängte.

Nach unten und auf beiden Seiten war die Neubildung an den mir zur Verfügung stehenden Schnitten von normalem Gewebe umgeben. In den oberflächlichsten Lagen war der karzinomatöse Charakter der Geschwulst aufs deutlichste zu erkennen. Es handelte sich um ein aus Pflasterepithelien zusammengesetztes Epitheliom; an den Zellen waren die Protoplasmafasern und Stacheln noch sehr deutlich zu erkennen. Eigentliche Perlkugeln fand ich nicht; wohl aber hie und da eine mehr oder weniger starke Andeutung von konzentrischer Schichtung mit rundlichen durch Pikrinsäure gelb gefärbten, homogenen, also unzweifelhaft verhornten Massen im Zentrum. Das Stroma war in diesen oberflächlichen Partien nicht reichlich, aber sehr stark durchsetzt mit Rundzellen und mit Eiterkörperchen, von denen die letzteren an einzelnen Stellen kleine Abscesse bildeten. Diese Züge von Infiltrationszellen grenzten schmälere oder breitere Züge von Epithelien von einander ab. Je weiter man aber nach unten kam, um so unklarer wurde das Bild. Die Infiltrationsmassen nahmen mehr und mehr zu; die Zellen drangen zwischen die einzelnen Epithelien ein und es war von einem Epitheliom eigentlich nichts mehr zu erkennen, als die zwischen die Infiltrationszellen eingestreuten grofsen blafskernigen Zellen, bis auch diese vollständig verschwanden und nur die Infiltration übrig blieb. Die Gefäfse waren in der Umgebung des Karzinoms ebenso normal wie die Schleimdrüsen und die zahlreich getroffenen Nerven und Muskeln. Innerhalb des Stromas des Karzinoms waren nur dünnwandige Gefäfse zu konstatieren. Es lag also hiernach ein Pflasterzellenepitheliom mit sehr geringer Neigung zu Verhornung (im Gegensatz zu den Gesichts- und Lidkarzinomen unseres Falles) und mit ganz besonders starken Infiltrationserscheinungen vor.

Zum Vergleich liefsen sich nur die von Kreibich beschriebenen Tumoren der Zunge heranziehen. Aber Kreibich hat, wie ich oben schon erwähnte, nichts von Karzinom gefunden. Irgend ein Beweis dafür, dafs dieser Tumor von der Haut aus in die Mundhöhle eingedrungen war, liefs sich an meinen Schnitten nicht erbringen; ja, der Abschlufs nach unten sprach sogar ebenso sehr gegen eine solche Annahme, wie die geringe Verhornung des Schleimhauttumors.

Beide Momente sind aber keine sicheren Beweise gegen eine solche Annahme. Denn da ich keine Serie durch den Tumor vor mir hatte, könnte ja an irgend einer anderen Stelle ein Zusammenhang mit der Haut vorhanden gewesen sein, und selbst, wenn das nicht der Fall gewesen wäre, hätte immer noch ein von der Haut in die Tiefe gewachsener Tumorzapfen nachträglich von Infiltrationsgewebe umwachsen sein können; und dafs die gröfsere oder geringere Verhornung keinen sicheren Schlufs auf die Provenienz zuläfst, braucht kaum betont zu werden.

Es kann also aus dieser bisher vereinzelten Beobachtung nur der Schlufs gezogen werden, dafs auch in der Mundhöhle bei Xeroderma pigmentosum-Patienten von jugendlichem Alter echte Karzinome vorkommen können.

Welche Bedeutung das eventuell für die Auffassung des Xeroderma pigmentosum haben kann, zu erweisen, mufs weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Am Schlusse vorliegender Arbeit genüge ich der angenehmen Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Jadassohn, meinen herzlichsten Dank auszusprechen für die Überlassung des Materials, sowie für die liebenswürdige Hilfe, die er mir durch Rat und Tat angedeihen liefs.

Literatur.*)

1. Adrian, C., Über Xeroderma pigmentosum mit besonderer Berücksichtigung d. Blutveränderungen. Dermatol. Zentralbl. VII/5. Febr. 1904.

2. Bésnier, zit. nach Kaposi, Pathol. u. Therapie d. Hautkrankh. 1893.

3. Bayard, Beitrag z. Kenntnis d. Xeroderma pigmentosum. Inaug.-Diss. Zürich 1903.

4. Bettolo, Xeroderma pigmentosum Clinica dermosifilopatica della Ra. Università di Roma. Anno XXI. Fasc. 2, 1903.

5. Hardy, Lentigo généralisé. son traitement. cit. i. d. Annales 1874.

6. Heufs, Korresp.-Blatt f. Schweizer Ärzte 18/1897.

7. Jadassohn, Xeroderma pigmentosum. Bibliothek d. gesammelten med. Wissensch. f. Ärzte u. Spez.-Ärzte. Lief. 198/9.

8. Joseph, Lehrbuch der Hautkrankheiten.

9. Kraus, Verwandtschaft und Ehe, in: Senator-Kaminer, Krankheit und Ehe.

10. Laurent, Mariages consanguins et dégénèrescences. Paris 1895.

11. Monthus, Annales de dermat. 4° Serie t. III.

12. Möller, Der Einfluſs des Lichtes auf die Haut im gesunden und krankhaften Zustand. Bibliotheca medica, Abtlg. D II. Heft 8.

13. Pick, Verhandlg. d. deutsch. dermat. Gesellschaft. I. Kongreſs 1889.

14. Schimmelbusch, Über das multiple Auftreten primärer Karzinome. Arch. f. klin. Chir. 1889.

15. Spiegler, Gesellschaft d. Ärzte zu Wien, Sitzg. v. 3. V. 1901

16. Terterjanz, Xeroderma pigmentosum. Inaug. - Diss Berlin 1902.

17. Wickham, Annales de dermat. 1893.

18. Widmark, Über den Einfluſs des Lichtes auf die Haut. Hygieia, Festband 3/1889.

19. Wolf, Lehrbuch d. Haut- u. Geschlechtskrankheiten.

20. Dufour, Un cas de xérodermie pigmentaire avec epithélioma de la face. La clinique 4/1901.

*) Vorliegendes Literaturverzeichnis bildet bloſs eine Ergänzung zu dem von Loewenbach im Mračekschen Handbuch der Hautkrankheiten (1903) veröffentlichten.